



Ревтович М.Ю.¹✉, Красько О.В.², Хуссейн Х.С.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Оценка возможности дооперационного прогнозирования метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов при раке желудка

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ, написание статьи – Ревтович М.Ю.; концепция и дизайн исследования, редактирование и анализ – Красько О.В.; сбор материала и анализ, обработка данных и написание статьи – Хуссейн Х.С.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии специального финансирования (гранты и другие виды финансирования исследований).

Подана: 06.02.2025

Принята: 17.03.2025

Контакты: mihail_revtovich@yahoo.com

Резюме

Недостаточная эффективность существующего подхода к дооперационному стадированию рака желудка (РЖ) по критерию N является предпосылкой нерационального планирования объема противоопухолевого лечения. Целью настоящего исследования является оценка дискриминационной способности клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса и лабораторных показателей, определяемых в дооперационном периоде, в отношении наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN+). Проведен ретроспективный анализ результатов радикального лечения 1054 пациентов с неметастатическим раком желудка. Для оценки дискриминационной способности клинико-морфологических и лабораторных показателей использован ROC-анализ. Установлено, что точность дооперационной оценки состояния регионарных лимфоколлекторов (pN0/pN+) можно повысить при комплексном учете ряда потенциальных предикторов, таких как макроскопическая форма роста первичной опухоли, ее размер, особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы, клеточных индексов.

Ключевые слова: рак желудка, N-стадирование



Reutovich M.¹✉, Krasko O.², Hussein H.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² The United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Evaluation of the Potential for Preoperative Prediction of Metastatic Lesions in Regional Lymph Nodes in Gastric Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of material, analysis and article writing – Reutovich M.; concept and design of the study, editing and analysis – Krasko O.; collection of material and analysis, data processing and article writing – Hussein H.

Funding: the authors declare no specific funding (grants or other types of research funding).

Submitted: 06.02.2025

Accepted: 17.03.2025

Contacts: mi hail_revtovich@yahoo.com

Abstract

The insufficient effectiveness of the existing approach to the preoperative N-staging of gastric cancer (GC) is a prerequisite for irrational planning of antitumor treatment. The purpose of this study is to evaluate the discriminatory ability of the clinical and morphological characteristics of the tumor process and laboratory parameters determined in the preoperative period in relation to the presence of metastatic regional lymph nodes (pN+). A retrospective analysis of the results of radical treatment of 1054 patients with nonmetastatic gastric cancer was performed. ROC analysis was used to assess the discriminatory ability of clinical, morphological and laboratory parameters. It has been established that the accuracy of the preoperative assessment of the condition of regional lymph nodes (pN0/pN+) can be improved by taking into account a number of potential predictors such as the macroscopic type of primary tumor, its size, features of tissue differentiation of adenocarcinoma, and cellular indices.

Keywords: gastric cancer, N-staging

■ ВВЕДЕНИЕ

Современная стратегия радикального лечения рака желудка (РЖ) предполагает, наряду с выполнением радикального хирургического лечения, проведение адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) или периоперационной полихимиотерапии (ППХТ) [1]. Сообщается о целесообразности дополнения данного стандартного объема лечебных мероприятий интраперитонеальной химиотерапией при инфильтративных формах РЖ, что обусловлено высокой частотой прогрессирования с развитием метастатической перитонеальной диссеминации (МПД) [2, 3].

Ранее было отмечено, что риск развития МПД существенно повышается при инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка [4], а также в случае массивного метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN+), когда выполнение лимфодиссекции становится фактором, ответственным за интраоперационную

диссеминацию опухолевых клеток в полости брюшины [5]. Учитывая необходимость дифференцированного подхода к дооперационному планированию объема противоопухолевого лекарственного лечения, в частности дооперационного блока ППХТ, а также интраперитонеальной химиотерапии, проведение которой более результативно симультанно с радикальным хирургическим лечением, целесообразно уже в дооперационном периоде иметь точное представление о степени местной распространенности опухолевого процесса, в том числе по критерию N. Одним из вариантов решения данной проблемы может быть разработка прогностических моделей, оценивающих вероятность метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов pN+.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить дискриминационную способность клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса и лабораторных показателей, определяемых в дооперационном периоде, в отношении наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN+).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения 1054 радикально оперированных по поводу РЖ пациентов в период 2008–2021 гг. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Критериями включения являлись: 1) патогистологически подтвержденный диагноз аденокарциномы желудка без вовлечения пищевода и отдаленных метастазов; 2) отсутствие предоперационного противоопухолевого лечения (химиотерапии, лучевой терапии); 3) отсутствие в анамнезе сопутствующих острых и хронических воспалительных заболеваний. Во всех случаях состояние регионарных лимфоколлекторов было подтверждено патогистологически в соответствии с классификацией опухолей по системе TNM 8-го пересмотра. В качестве потенциальных предикторов степени их поражения исследованы: гистопатологические особенности первичной опухоли (особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы), макроскопическая форма роста опухоли, ее размер и локализация в желудке; лабораторные показатели: коагулограмма (уровень фибриногена), общий анализ крови (абсолютное количество эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов). Также исследовались отношения абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам (Neutrophil to Lymphocyte Ratio – NLR), тромбоцитов к лимфоцитам (Platelets to Lymphocytes Ratio – PLR), лимфоцитов к моноцитам (Lymphocytes to Monocytes Ratio – LMR), уровня фибриногена (g/L) к лимфоцитам ($\times 10^9/L$) (Fibrinogen to Lymphocytes Ratio – FLR), уровня фибриногена (g/L) к тромбоцитам ($\times 10^9/L$) (Fibrinogen to Platelets Ratio – FPR).

Статистический анализ. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна – Уитни.

Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 , а в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия χ^2 , применялся точный критерий Фишера.



Для оценки дискриминационной способности характеристик использован ROC-анализ. Значение площади под кривой (AUC) оценивало информативность показателей в отношении бинарной классификации (значение AUC, равное 1, соответствует идеальному прогнозу, равное 0,5 говорит об отсутствии дискриминационной способности исследованного показателя). Оптимальный порог дискриминации количественных показателей определялся на основании индекса Юдена (Youden Index). При значении 95% нижнего доверительного интервала AUC выше 0,5 и значения AUC больше 0,6 показатель считался информативным для дискриминации N0 и N+ до хирургического вмешательства, рассчитывался оптимальный порог и отношение шансов (ОШ) для значений выше и ниже порогового.

Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.
Все расчеты производились в статистическом пакете R, версия 4.3 [6].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка соотношения клинической cN (определялась по результатам компьютерной томографии и/или ультразвукового исследования органов брюшной полости) и патогистологической категории pN позволила установить, что отсутствие признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов по клиническим данным не исключало наличия в них метастазов, определенных впоследствии при патогистологическом исследовании (табл. 1). Это обусловлено преимущественной ориентацией при использовании методов неинвазивной интраскопической визуализации на размеры метастатически измененного лимфоузла, которые в ряде случаев не претерпевают существенных изменений, что объясняет появление ложноотрицательных результатов исследования [7, 8]. Именно отсутствием существенных изменений в размерах регионарных лимфоузлов при их метастатическом поражении и, наоборот, значительным увеличением их размеров в случае реактивной гиперплазии вызвана низкая чувствительность и специфичность КТ при оценке категории N [9].

Это же справедливо и для результатов интраоперационной ревизии, поскольку не всегда наличие метастатического поражения регионарных лимфоузлов может быть оценено по результатам визуального осмотра и пальпации на основании изменения их размера, формы, плотности. Наоборот, при наличии подозрения в отношении метастатического поражения регионарных лимфоузлов не исключается отсутствие метастазов в них при последующем патогистологическом исследовании.

Таблица 1
Соотношение клинического и патогистологического T
Table 1
The relationship between clinical and pathohistological T

Метастазы в регионарных лимфоузлах (по клиническим данным – cN)	Патогистологическая степень метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов (pN), n (%)				Всего
	pN0	pN1	pN2	pN3	
cN0	322 (78,2)	59 (14,3)	27 (6,6)	4 (1)	412
cN1	246 (48)	119 (23,2)	86 (16,8)	62 (12,1)	513
cN2	7 (6,6)	20 (18,9)	21 (19,8)	58 (54,7)	106
cN3	0	0	0	23 (100)	23
Всего	575	198	134	147	1054 (100%)

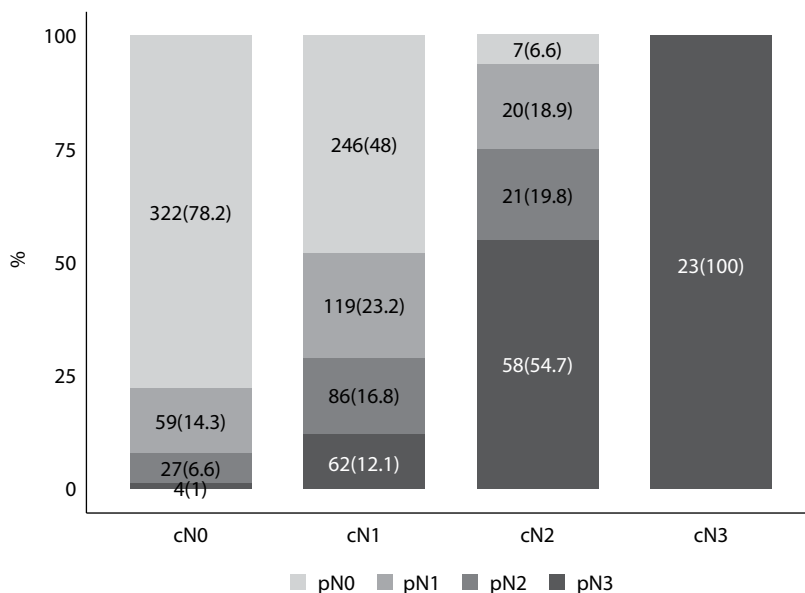


Рис. 1. Соотношение клинического и гистологического N
Fig. 1. The relationship between clinical and pathohistological N

Как следует из информации, представленной на рис. 1, при отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах по данным дооперационного обследования их метастатическое поражение в последующем было подтверждено патогистологически в 21,9% наблюдений, т. е. у каждого пятого пациента. В то же время при наличии метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN+) дооперационное стадирование соответствовало cN0 в 24% наблюдений (253 из 1054 пациентов). С увеличением степени метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов, подтвержденного патогистологически, возрастала и точность дооперационной диагностики pN+.

Таким образом, значительная часть когорты радикально оперированных по поводу РЖ пациентов оказалась неверно стадированной до операции по критерию N (табл. 1, рис. 1). Это не позволяет оценить вероятность прогрессирования опухолевого процесса до операции и планировать противоопухолевое лечение адекватно имеющейся вероятности прогрессирования РЖ.

Учитывая невозможность на дооперационном этапе точного определения числового значения категории N, которое зависит от количества метастатически измененных регионарных лимфоузлов, определяемого при патогистологическом исследовании, дальнейший анализ проведен в когортах пациентов pN0 и pN+ (pN1–3) (табл. 2).

Установлено, что метастатическое поражение регионарных лимфоколлекторов pN+ (pN1–3) взаимосвязано:

- с возрастом;
- макроскопической формой роста первичной опухоли, наиболее часто встречаясь при ее инфильтративных вариантах;



Таблица 2

Взаимосвязь клинико-морфологических показателей и патоморфологической степени метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN)

Table 2

Relationship of clinical and morphological factors and pathomorphological degree of metastatic lesion of regional lymph nodes (pN)

Анализируемый признак	Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов		Всего	p
	pN0, n=575	pN1–3, n=479		
Демографические характеристики				
Возраст (Me [Q25; Q75])	64 [55; 71]	66 [57; 74]	64 [56; 72]	0,001
Пол, n (%):				
– мужской	342 (59,5)	289 (60,3)	631 (59,9)	0,827
– женский	233 (40,5)	190 (39,7)	423 (40,1)	
Клинико-морфологические характеристики				
Размер опухоли, см (Me [Q25; Q75])	3,0 [2,0; 6,0]	6,0 [4,0; 8,0]	5,0 [3,0; 7,0]	<0,001
Макроскопическая форма роста первичной опухоли, n (%):				
– тип I–II	311 (54,1)	165 (34,4)	476 (45,2)	<0,001
– тип III–IV	264 (45,9)	314 (65,6)	578 (54,8)	
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы:				
– когезивная, low grade, n (%)	244 (42,4)	134 (28,0)	378 (35,9)	<0,001
– некогезивная, high grade, n (%)	331 (57,6)	345 (72,0)	676 (64,1)	
Поражение отделов желудка:				
– один или два отдела, n (%)	476 (82,8)	343 (71,6)	819 (77,7)	<0,001
– тотальное/субтотальное поражение, n (%)	99 (17,2)	136 (28,4)	235 (22,3)	
cN, n (%):				
– cN0	322 (56,0)	90 (18,8)	412 (39,1)	<0,001
– cN1	246 (42,8)	267 (55,7)	513 (48,7)	
– cN2	7 (1,2)	99 (20,7)	106 (10,1)	
– cN3	0	23 (4,8)	23 (2,2)	
Размер опухоли при ФГДС, см, Me [Q25; Q75]	3,2 [2,0; 6,0]	6,0 [4,0; 8,0]		

- размером первичной опухоли, превалируя при опухолях больших размеров;
- при некогезивной (high grade (GIII)) аденокарциноме;
- с клинически определяемым (по результатам методов неинвазивной интраскопической визуализации) поражением регионарных лимфоколлекторов – cN+;
- при тотально-субтотальном поражении желудка в сравнении с менее распространенным поражением желудка.

Взаимосвязь лабораторных показателей с наличием метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов соответствовала ранее описанной в литературе [10–16] (табл. 3). Не было отмечено взаимосвязи между отношением фибриноген/тромбоциты (FPR), абсолютным количеством лейкоцитов и состоянием регионарных лимфоузлов. В доступной литературе нами не было обнаружено данных о взаимосвязи степени метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов и значений FPR, хотя в отдельных публикациях сообщается о наличии взаимосвязи значений данного индекса с показателями выживаемости [18]. Последнее косвенно может свидетельствовать о наличии взаимосвязи между значениями FPR и наличием pN+.

Таблица 3

Взаимосвязь значений лабораторных показателей до операции и патоморфологической степени метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN)

Table 3

Relationship of laboratory parameters and pathomorphological degree of metastatic lesion of regional lymph nodes (pN)

Анализируемый признак (Me [Q25; Q75])	Состояние регионарных лимфоузлов		p
	pN0, n=575	pN1-3, n=479	
Фибриноген до операции	3,7 [3,2; 4,4]	4,0 [3,4; 4,9]	<0,001
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,5 [5,3; 7,9]	6,7 [5,5; 8,1]	0,108
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	29,3 [23,5; 34,7]	26,6 [20,6; 32,7]	<0,001
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	3,7 [3,0; 4,8]	4,0 [3,1; 5,3]	0,006
Моноциты, ×10 ⁹ /л	0,5 [0,4; 0,7]	0,5 [0,4; 0,7]	0,031
Тромбоциты до операции, ×10 ⁹ /л	279 [231; 348]	301 [244; 379]	<0,001
NLR	2,0 [1,5; 2,7]	2,3 [1,7; 3,3]	<0,001
PLR	156 [114; 203]	174 [130; 244]	<0,001
FLR	2,1 [1,6; 2,8]	2,4 [1,8; 3,2]	<0,001
FPR	0,013 [0,011; 0,017]	0,014 [0,010; 0,017]	0,817
LMR	3,7 [2,9; 4,6]	3,3 [2,4; 4,3]	<0,001

поскольку состояние регионарных лимфоузлов является одним из основных факторов, определяющих прогноз и продолжительность жизни пациентов с РЖ после радикального лечения [5].

Дискриминационная способность представленных в табл. 2, 3 показателей оценена для регионарных лимфоколлекторов, продемонстрировавших взаимосвязь со степенью метастатического поражения (табл. 4).

Таблица 4

Однофакторный анализ дооперационных данных, прогнозирующих наличие метастазов в регионарных лимфоузлах pN+

Table 4

Univariate analysis of preoperative data predicting the presence of metastases in the regional lymph nodes of pN+

Показатели	Результаты однофакторного анализа		
	AUC (95% ДИ)	Уровни сравнения	ОШ (95% ДИ)
Демографические показатели			
Возраст	0,56 (0,53–0,6)	>68,5 vs ≤68,5	1,58 (1,22–2,04)
Характеристики опухоли			
Макроскопическая форма роста первичной опухоли	0,60 (0,57–0,63)	Инфильтративная vs экзофитная	2,24 (1,73–2,9)
Распространенность поражения стенки желудка	0,56 (0,53–0,58)	Тотально-субтотальное vs изолированно 1–2 отдела	1,91 (1,41–2,59)
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы	0,57 (0,54–0,6)	Некогезивная, high grade (GIII) vs когезивная, low grade (GI–II)	1,9 (1,45–2,48)
Размер первичной опухоли	0,72 (0,68–0,75)	>3,75 vs ≤3,75	4,98 (3,71–6,74)



Окончание таблицы 4

Показатели	Результаты однофакторного анализа		
	AUC (95% ДИ)	Уровни сравнения	ОШ (95% ДИ)
Лабораторные показатели			
Фибриноген, г/л	0,58 (0,55–0,62)	>3,64 vs ≤3,64	1,73 (1,34–2,24)
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	0,57 (0,54–0,60)	>290 vs ≤290	1,58 (1,23–2,04)
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	0,53 (0,49–0,56)	–*	–
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	0,56 (0,52–0,59)	<2,0 vs ≤2,0	1,72 (1,32–2,24)
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	0,55 (0,51–0,58)	>5,0 vs ≤5,0	1,56 (1,17–2,09)
Моноциты, ×10 ⁹ /л	0,54 (0,50–0,57)	>0,51 vs ≤0,51	1,31 (1,02–1,69)
NLR	0,58 (0,54–0,61)	>2,5 vs ≤2,5	2,04 (1,57–2,65)
PLR	0,59 (0,56–0,63)	>195 vs ≤195	1,91 (1,46–2,48)
FLR	0,60 (0,57–0,64)	>1,88 vs ≤1,88	2,06 (1,58–2,7)
LMR	0,58 (0,55–0,62)	<3,18 vs ≤3,18	1,84 (1,42–2,38)

Примечание: * уровень разделения не найден.

Графически данные табл. 4 представлены на рис. 2–5.

Таким образом, при дооперационной оценке состояния регионарных лимфоколлекторов (категории cN) обладают дискриминационной способностью: возраст пациента, инфильтративный вариант макроскопической формы роста опухоли, ее размер, наличие некогезивного варианта аденокарциномы.

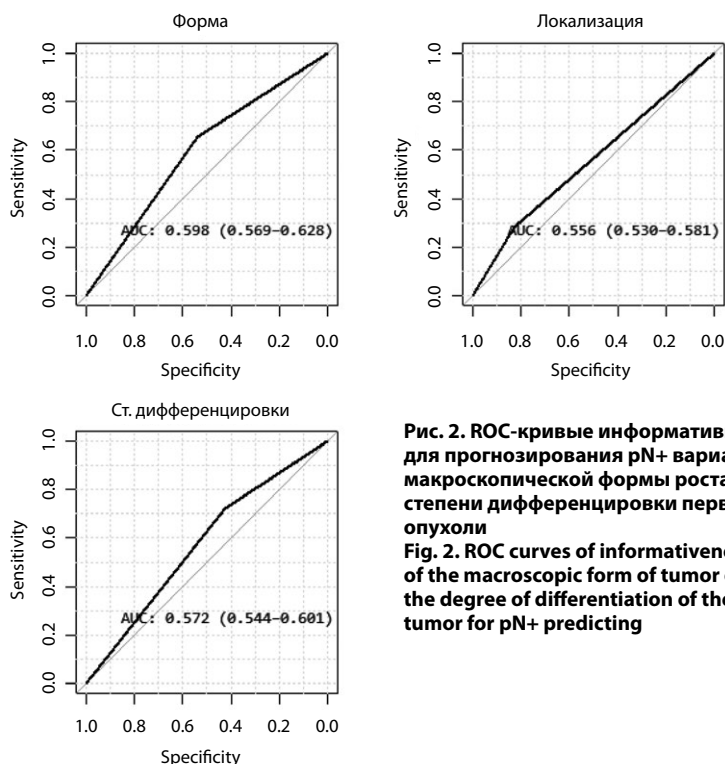


Рис. 2. ROC-кривые информативности для прогнозирования pN+ варианта макроскопической формы роста опухоли, степени дифференцировки первичной опухоли
Fig. 2. ROC curves of informativeness of variant of the macroscopic form of tumor growth, the degree of differentiation of the primary tumor for pN+ predicting

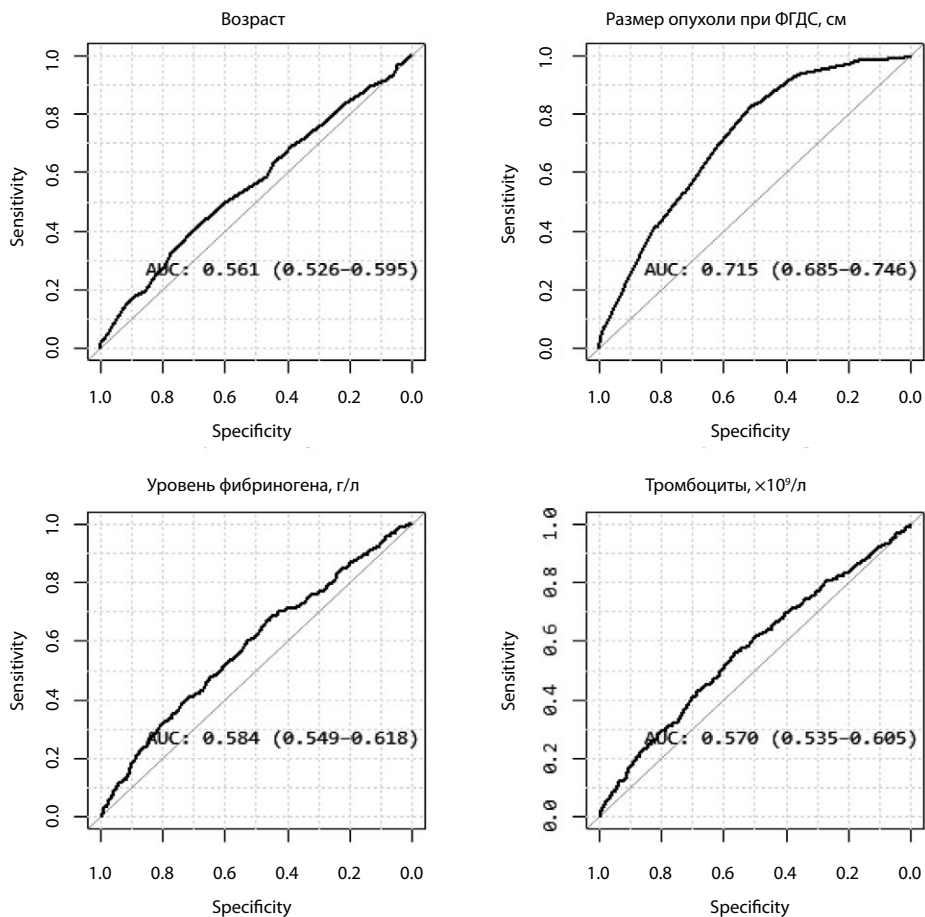


Рис. 3. ROC-кривые информативности для прогнозирования pN+ возраста, размера первичной опухоли, уровня фибриногена, абсолютного количества тромбоцитов
Fig. 3. ROC curves of informativeness of age, primary tumor size, fibrinogen level, and absolute platelets count for pN+ predicting

Влияние инфильтративной формы роста и размера первичной опухоли на вероятность наличия на этапе постановки первичного диагноза метастазов в регионарных лимфоузлах (pN+) может быть объяснено распространенной инвазией первичной опухолью лимфатических сплетений желудка при опухолях больших размеров и опухолевой инфильтрацией стенки желудка, что в совокупности способствует лимфогенному распространению опухолевых клеток. Представленные выше результаты согласуются с некоторыми литературными источниками. В частности, в ряде исследований сообщается, что метастатическое поражение лимфоузлов при РЖ ассоциировано с размером опухоли, макроскопической формой роста по R. Borrmann [18]. Однако в отличие от нашего исследования данная ассоциация отмечена только

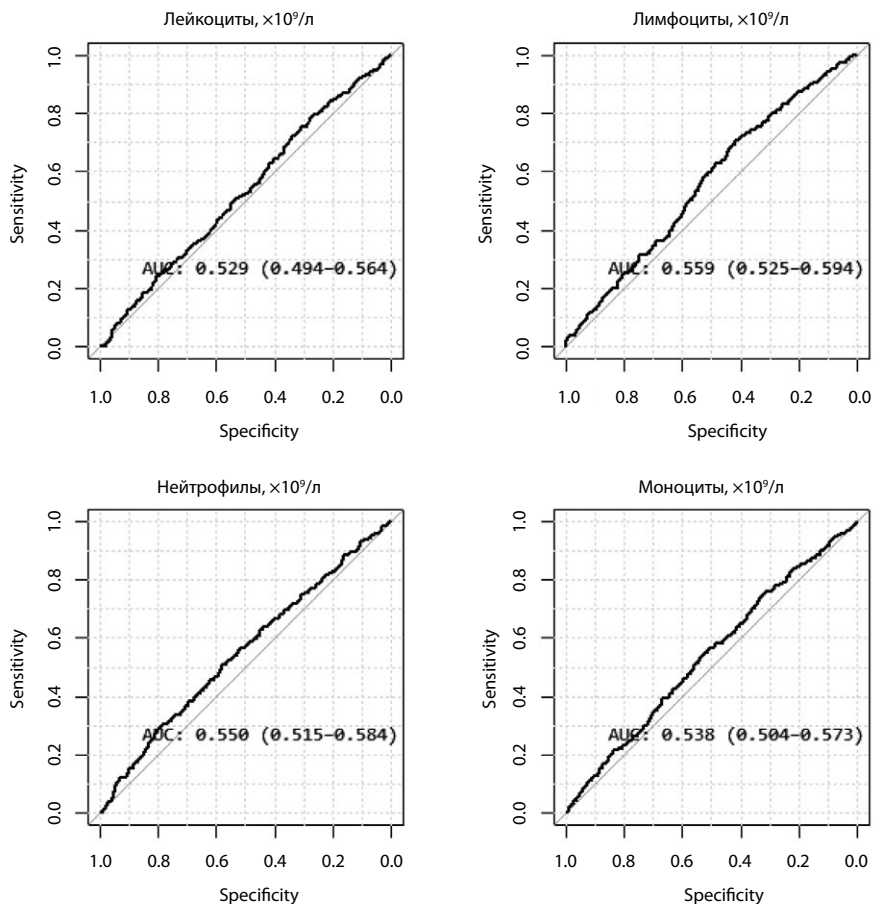


Рис. 4. ROC-кривые информативности для прогнозирования pN+ абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов
Fig. 4. ROC curves of informativeness of absolute leukocytes, lymphocytes, neutrophils, monocytes count for pN+ predicting

для случаев метастатического поражения лимфоузлов ворот селезенки. В отличие от результатов ранее опубликованных исследований не было отмечено взаимосвязи уровня дооперационного фибриногена с наличием метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов на момент проведения операции [19, 20].

Представленные в табл. 4 значения AUC для отношений NLR, PLR, FLR, LMR, приближающиеся к 0,6, требуют оценки прогностической значимости данных показателей в рамках проведения многофакторного анализа. Это же справедливо и для дооперационного уровня фибриногена, взаимосвязь между которым и состоянием регионарных лимфоколлекторов была отмечена во многих исследованиях [21]. Среди возможных причин данной взаимосвязи указывается увеличение

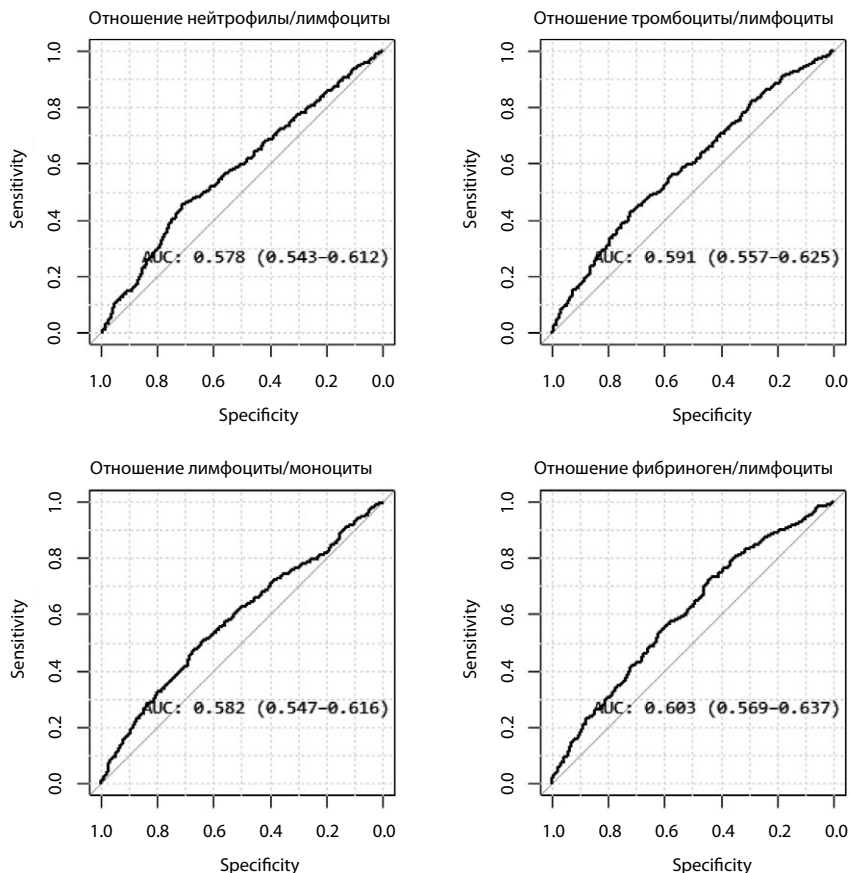


Рис. 5. ROC-кривые информативности для прогнозирования pN+ значений клеточных индексов (NLR, PLR, LMR, FLR)
Fig. 5. ROC curves of informativeness NLR, PLR, LMR, FLR for pN+ predicting

метастатического потенциала злокачественных опухолей под влиянием повышенного уровня фибриногена, нарушающего элиминацию опухолевых клеток естественными клетками-киллерами [22]. В нескольких исследованиях обращается внимание на возможность использования некоторых из перечисленных выше клеточных индексов при оценке вероятности метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов в дооперационном периоде на момент первичной постановки диагноза [12, 23, 24]. Особенно это актуально для случаев, оцениваемых по данным предоперационного обследования как cN0 с учетом низкой чувствительности и специфичности КТ-исследования у данной категории пациентов [25]. Очевидно, что использование этих показателей в рамках прогностических моделей может повысить точность дооперационного N-стадирования. Немаловажно и то, что представленные в табл. 2, 3 показатели не требуют привлечения значительных финансовых затрат для их определения и могут быть оценены в рамках



стандартного дооперационного обследования пациентов с РЖ, регламентированного действующими клиническими протоколами.

Таким образом, представленные выше результаты демонстрируют, с одной стороны, необходимость повышения точности дооперационного N-стадирования, которое при использовании стандартного подхода далеко от идеального, с другой – свидетельствуют о необходимости комплексного подхода при выполнении дооперационного N-стадирования и повышения его точности.

■ ВЫВОДЫ

1. Современный подход к оценке местной распространенности опухолевого процесса при РЖ по критерию N с использованием различных методов визуализации (дооперационной компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии и т. д.) характеризуется низкой точностью: определение случаев с патогистологически доказанным метастатическим поражением регионарных лимфоузлов (pN+) как cN0 отмечено в 24% наблюдений.
2. Повышение точности N-стадирования может быть осуществлено на практике путем комплексного учета на дооперационном этапе клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса и данных дооперационного лабораторного исследования пациентов в рамках применения прогностических моделей, позволяющих оценить вероятность метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. FLOT4-AIO Investigators (2019). Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May;393(10184):1948–1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
2. Götze T.O., Piso P., Lorenzen S., et al. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma – the phase III “PREVENT”- (FLOT9) trial of the AIO /CAOGI /ACO. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1158. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08872-8>
3. Reutovich M.Y., Krasko O.V., Sukonko O.G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in prevention of gastric cancer metachronous peritoneal metastases: a systematic review. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2021;12(Suppl. 1):S5–S17. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-129>
4. Ellison L.M., Man Y., Stojadinovic A., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Chinese Journal of Cancer Research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2017;29(1): 86–92. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.10>
5. Ilhan E., Alemdar A., Ureyen O., et al. The Importance of Extensive Intraoperative Peritoneal Lavage as a Promising Method in Patients with Gastric Cancer Showing Positive Peritoneal Cytology Without Overt Peritoneal Metastasis and Other Therapeutic Approaches. *Journal of Investigative Surgery: the official journal of the Academy of Surgical Research*. 2017;30(5):318–324. <https://doi.org/10.1080/08941939.2016.1247930>
6. Komelj J. The Bivariate Normal Integral via Owen's T Function as a Modified Euler's Arctangent Series. *American Journal of Computational Mathematics*. 2023;13:476–504. doi: 10.4236/ajcm.2023.134026
7. Kwee R.M., Kwee T.C. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009;12(1):6–22. <https://doi.org/10.1007/s10120-008-0492-5>
8. Choi J.I., Joo I., Lee J.M. State-of-the-art preoperative staging of gastric cancer by MDCT and magnetic resonance imaging. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(16):4546–4557. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4546>
9. Emam H., Moussa E., Abouelmaged M., et al. Role of Multidetector CT in Staging of Gastric Carcinoma. *Journal of Cancer Therapy*. 2019;10:565–579. doi: 10.4236/jct.2019.107046
10. Xin-Ji Z., Yong-Gang L., Xiao-Jun S., et al. The prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio and platelet count in gastric cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2015;21:84–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.07.681>
11. Xu Z., Xu W., Cheng H., et al. The Prognostic Role of the Platelet-Lymphocytes Ratio in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(9):e0163719. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163719>
12. Du D., Han Z., Lian D., et al. The value of preoperative lymphocytes-to-monocytes ratio in predicting lymph node metastasis in gastric cancer. *Translational Cancer Research*. 2019;8(5):2053–2058. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.09.17>
13. Ma J.Y., Liu Q. Clinicopathological and prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in patients with gastric cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2018;50:67–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2018.01.002>

14. Liu R, Dai T, Zheng S., et al. Prognostic value of combined pretreatment fibrinogen and neutrophil-lymphocyte ratio in digestive system cancers: a meta-analysis of 17 retrospective studies. *Translational Cancer Research*. 2021;10(1):241–250. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2482>
15. Li X., Zheng J., Yan M., et al. The Significance of Fibrinogen in Combination with the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting the Prognosis of Patients with Gastric Cancer. *Cancer Management and Research*. 2022;14:2313–2321. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S374978>
16. Hu P, Wang W, He C. Fibrinogen-to-Lymphocyte Ratio Was an Independent Predictor of Lymph Node Metastasis in Patients with Clinically Node-Negative Advanced-Stage Gastric Cancer. *International Journal of General Medicine*. 2023;16:1345–1354. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S407833>
17. Lin J.X., Wang Z.K., Huang Y.Q., et al. Clinical Relevance of Splenic Hilar Lymph Node Dissection for Proximal Gastric Cancer: A Propensity Score-Matching Case-Control Study. *Annals of Surgical Oncology*. 2021;28(11):6649–6662. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09830-1>
18. Cheng F., Zeng C., Zeng L., et al. Clinicopathological and prognostic value of preoperative plasma fibrinogen in gastric cancer patients: A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(40):e17310. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017310>
19. Gao W., Zhang F., Ma T., et al. High Preoperative Fibrinogen and Systemic Inflammation Response Index (F-SIRI) Predict Unfavorable Survival of Resectable Gastric Cancer Patients. *Journal of Gastric Cancer*. 2020;20(2):202–211. <https://doi.org/10.5230/jgc.2020.20.e18>
20. Palaj J., Kečkés Š., Marek V., et al. Fibrinogen Levels Are Associated with Lymph Node Involvement and Overall Survival in Gastric Cancer Patients. *Anticancer Research*. 2018;38(2):1097–1104. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12328>
21. Palumbo J.S., Talmage K.E., Massari J.V., et al. Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and-independent mechanisms. *Blood*. 2007;110(1):133–141. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-065995>
22. Tong C., Wang W., Xia Y., et al. A potential novel biomarker in predicting lymph node metastasis of gastric signet ring cell carcinoma: A derived monocyte to lymphocyte ratio. *American Journal of Surgery*. 2022;223(6):1144–1150. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2021.10.026>
23. Kosuga T., Konishi T., Kubota T., et al. Clinical significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of lymph node metastasis in gastric cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1187. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6404-8>
24. Yu X., Hu F., Yao Q., et al. Serum fibrinogen levels are positively correlated with advanced tumor stage and poor survival in patients with gastric cancer undergoing gastrectomy: a large cohort retrospective study. *BMC Cancer*. 2016;16:480. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2510-z>
25. Wakatsuki K., Matsumoto S., Migita K., et al. Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in patients with gastric cancer. *Surgery Today*. 2019;49(4):334–342. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1734-8>